



TITLE:

Granulocyte-colony stimulating factor 産生腎盂癌の1例

AUTHOR(S):

野村, 佳広; 小林, 真希; 榎本, 寛子; 今井, 裕; 脇田, 利明; 山本, 逸夫; 木瀬, 英明

CITATION:

野村, 佳広 ...[et al]. Granulocyte-colony stimulating factor 産生腎盂癌の1例. 泌尿器科紀要 2013, 59(11): 737-741

ISSUE DATE:

2013-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/179606>

RIGHT:

許諾条件により本文は2014-12-01に公開

Granulocyte-colony stimulating factor 産生腎盂癌の1例

野村 佳広¹, 小林 真希¹, 榎本 寛子¹, 今井 裕²脇田 利明³, 山本 逸夫^{1,4}, 木瀬 英明¹¹桑名東医療センター泌尿器科, ²三重大学附属病院病理部³わきたクリニック, ⁴やまもと腎泌尿器科GRANULOCYTE-COLONY STIMULATING FACTOR-
PRODUCING UROTHELIAL CARCINOMA OF
RIGHT RENAL PELVIS: A CASE REPORTYoshihiro NOMURA¹, Maki KOBAYASHI¹, Hiroko ENOMOTO¹, Hiroshi IMAI²,
Toshiaki WAKITA³, Itsuo YAMAMOTO^{1,4} and Hideaki KISE¹¹The Department of Urology, Kuwana East Medical Center²The Department of Pathology Division, Mie University Hospital³Wakita Clinic⁴Yamamoto Nephro-Urology Clinic

A 78-year-old female patient with fever and general malaise was referred to our hospital. Laboratory examination showed the marked elevation of leukocyte and serum granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) concentration without any infectious sign. A computed tomography scan demonstrated irregular enhanced mass of the right kidney with liver metastasis. The pathological findings of the needle biopsy was high-grade urothelial cancer with positive staining for G-CSF antibody. Systemic chemotherapy with gemcitabine and cisplatin was administered. The patient showed a partial response and the serum G-CSF level was normalized after 1 course of chemotherapy. After four courses of chemotherapy, the extent of liver metastasis increased and the G-CSF concentration became elevated. Although combined chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine was administered, the patient died 7 months after her first visit.

(Hinyokika Kyo 59 : 737-741, 2013)

Key words : Granulocyte-colony stimulating factor-producing tumor, Renal pelvis, Urothelial carcinoma

諸 言

Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 産生腫瘍は多種の臓器から報告されているが、いずれも進行が早く予後不良な悪性腫瘍である。泌尿器領域では膀胱癌の報告が最も多く、腎盂尿管癌は稀である。今回われわれは G-CSF 産生腎盂癌に対し、GC 療法 (gemcitabine, cisplatin) を施行した1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 78歳, 女性

主 訴 : 発熱, 全身倦怠感, 体重減少

既往歴 : 74歳時に胃癌にて胃全摘 (stage IV), その後, 間欠的に TS-1 80 mg/日を内服。

現病歴 : 2012年4月から進行性の白血球上昇と貧血を認めていたが, あきらかな胃癌の再発や感染所見は認められず経過観察されていた。同年9月に発熱, 全身倦怠感, 食欲不振が顕著になり, 精査目的で入院となった。この際に施行されたCTにおいて右腎腫瘍を

指摘され当科紹介となった。

入院時現症 : 身長 140 cm, 体重 30 kg, BMI 15, 体温 38.3°C, 脈拍 105 回/分, 血圧 109/65 mmHg, Karnofsky Performance Status 50%。

入院時検査所見 : WBC 34,500/ μ l (neut 91.7%), RBC 224×10^4 / μ l, Hb 6.0 g/dl, Hct 19.0%, Plt 41.5×10^4 / μ l, ESR 88.0 mm/h, AST 37 IU/l, ALT 34 IU/l, LDH 46 IU/l, ALP 238 IU/l, BUN 10.8 mg/dl, Cr 0.6 mg/dl, 尿酸 3.1 mg/dl, CRP 15.4 mg/dl, G-CSF 172 pg/ml (基準値 : 10.5~57.5), IL-1 α 4.3 pg/ml (参考基準値 ≤ 3.9), IL-1 β 12 pg/ml (基準値 ≤ 10), IL-6 65.2 pg/ml (基準値 ≤ 4.0)。

尿沈渣 : 赤血球 10~19/HPF, 白血球 10~19/HPF。

尿細胞診 : 陰性。

画像所見 : 造影CTで右腎に不均一な造影効果を呈する充実性腫瘍, 肝に周囲が造影される転移所見を認めた (Fig. 1)。

臨床経過 : 当科受診から1週間後に経皮的右腎生検を実施したが, 約1週間で腫瘍は著明に増大していた。針生検結果は尿路上皮癌であり, 腎間質へ小集塊

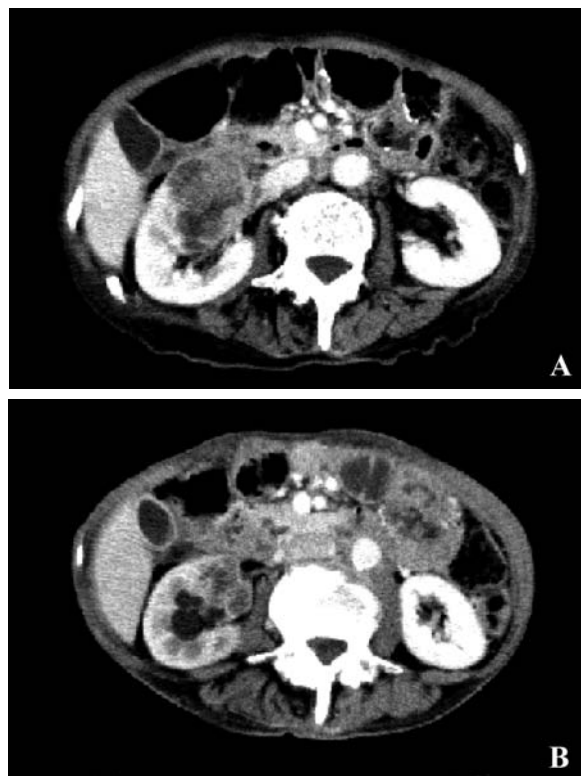


Fig. 1. (A) Enhanced computed tomography showed a $48 \times 43 \times 46$ mm right renal mass. (B) The tumor size decreased to $27 \times 23 \times 38$ mm after three courses of chemotherapy.

を形成して浸潤し、尿細管置換性の進展も認めた。また、腫瘍胞巣内への好中球の集簇が顕著に認められ、免疫染色では腫瘍細胞は G-CSF に陽性を示した (Fig. 2)。以上から G-CSF 産生腎盂癌 T4N0M1 と診断した。全身状態が不良であることから手術施行不可能と判断し、全身化学療法 (GC 療法: gemcitabine $1,000 \text{ mg/m}^2$: day 1, 8 and 15, cisplatin 70 mg/m^2 : day 2) を開始したが、grade 3 の全身倦怠感を認めたため、2 コース目からは gemcitabine を 800 mg/m^2 に減量し、計 4 コース施行した。1 コース終了時には腎盂腫瘍は約 50% の縮小を認め、全身状態は著しく改善した。白血球数および血清 G-CSF は 1 コース投与中から正常化し、3 コース終了時まで継続した。しかし、4 コース施行後には、原発巣の増大と肝にあらたな病巣が確認され、GP 療法 (gemcitabine 800 mg/m^2 : day 1, 8 and 15, paclitaxel 200 mg/m^2 : day 1) を 2 コース行ったが効果は認められず、最終的には G-CSF は 91.2 pg/ml 、白血球数は $132,300/\mu\text{l}$ まで上昇し 2013 年 4 月に永眠された。

考 察

G-CSF はマクロファージや単球から産生され、顆粒球の増殖分化を調整し、細菌感染症や血液疾患において白血球増加とともに高値を示す¹⁾。G-CSF を産生

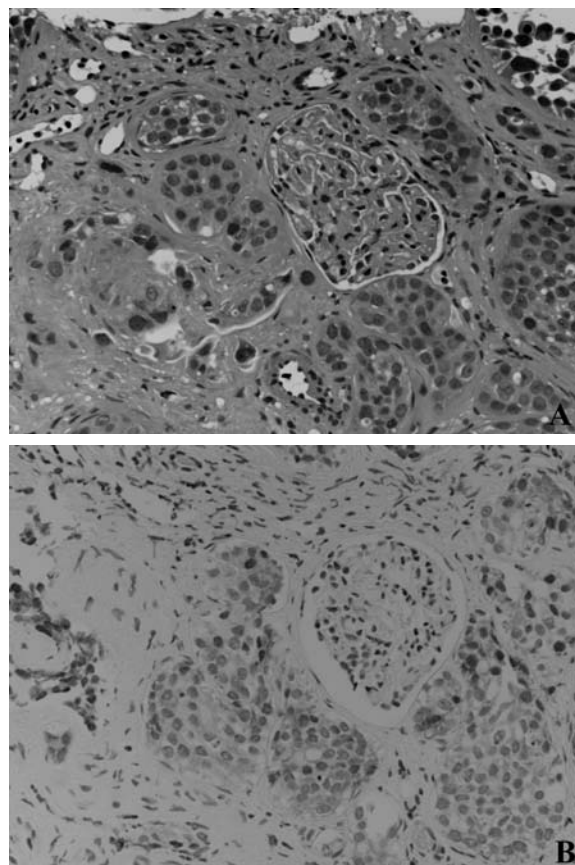


Fig. 2. (A) Histopathological examination of needle biopsy specimen of right renal tumor showed high-grade urothelial carcinoma with involvement of renal tubules (HE $\times 400$). (B) Immunohistochemical examination of the specimen showed tumor cells were positive for G-CSF ($\times 400$).

する悪性腫瘍は、肺においてはじめて報告されてから²⁾、胃、甲状腺、肝などの多種の臓器から報告されるようになった³⁾。泌尿器領域では膀胱癌の報告が散見されるが、腎盂尿管癌に関しては少なく⁴⁾、われわれが集計した限りでは、本邦における G-CSF 産生腎盂尿管癌は 20 例の報告があり、自験例は 21 例目となる。G-CSF 産生腫瘍の診断基準は、①成熟好中球を主体とした高度の顆粒球増多、②血清および尿中 G-CSF 活性の上昇、③免疫組織化学染色による腫瘍中の G-CSF の証明、④腫瘍の摘除や治療による顆粒球数、血清 G-CSF 活性の正常化とされている⁵⁾。本症例は上記 4 項目をすべて満たした。

Table 1 に示すように G-CSF 産生腎盂尿管癌に対する化学療法は GC のほかに、M-VEC (methotrexate + cisplatin + vinblastin + epirubicin)¹²⁾、M-VAC (methotrexate + cisplatin + vinblastin + doxorubicin)^{17, 18, 20)}、MEC (methotrexate + epirubicin + cisplatin)^{4, 14)} に加え、TN (paclitaxel + nedaplatin)¹⁸⁾、GN (gemcitabine + nedaplatin)¹⁹⁾、GP (gemcitabine + paclitaxel)²⁰⁾ などが用いられているが、薬剤を問わずきわめて予後が悪

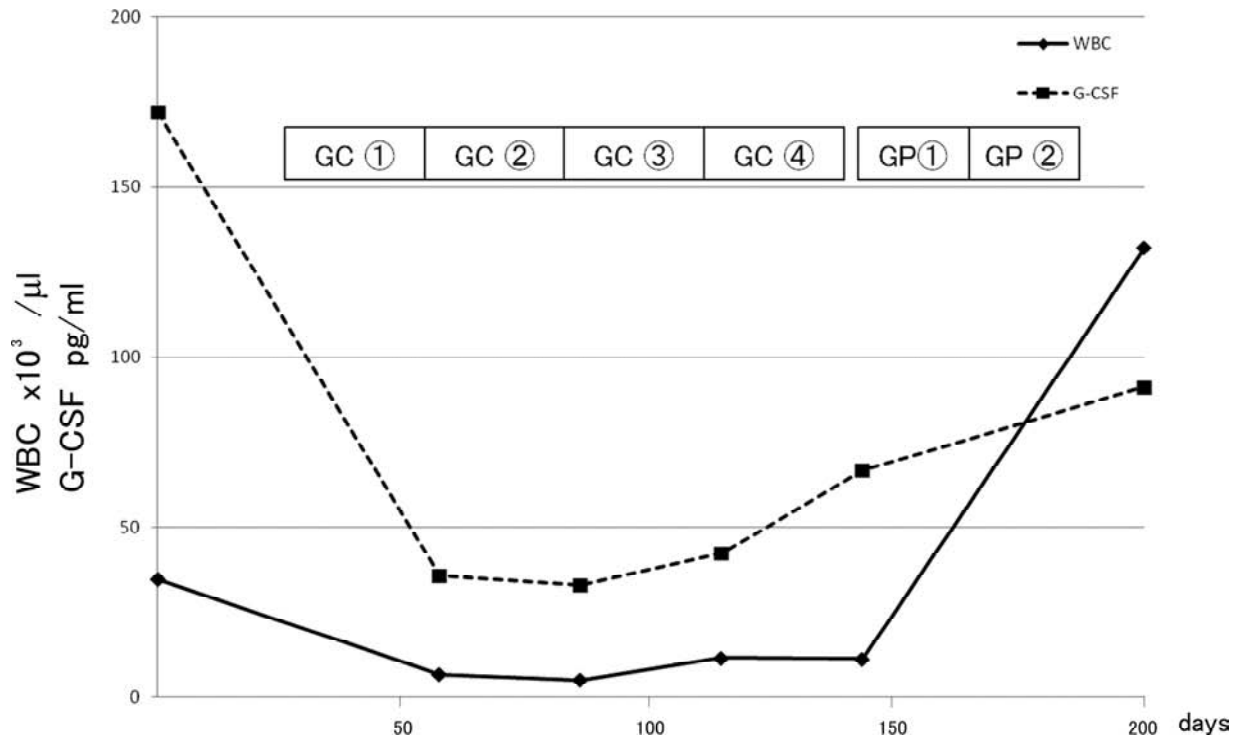


Fig. 3. Clinical course and laboratory results of serum WBC and G-CSF.

Table 1. The summary of G-CSF producing tumor of urothelial carcinoma of renal pelvis and ureter

報告者 (文献)	報告年	年齢	性別	原発	Stage	白血球 ($/\mu\text{l}$)	G-CSF (pg/ml)	治療	予後
1 吉田 ⁶⁾	1995	73	M	Renal pelvis	IV	87,000	1,310	Ope	Dead 8M
2 Morita ⁷⁾	1995	85	M	Ureter	不明	41,300	162	None	Dead 2M
3 小島 ⁸⁾	1996	60	M	Renal pelvis	不明	30,100	66.3	Ope	Dead 2M
4 山本 ⁹⁾	1997	61	M	Renal pelvis	IV	48,400	104	Ope	Dead 1M
5 根笹 ¹⁰⁾	1997	82	M	Renal pelvis	IV	92,600	39.9	Ope	Dead 3M
6 Kamai ¹¹⁾	1998	53	M	Renal pelvis	IV	116,780	220	Ope	Dead 4M
7 斎藤 ¹²⁾	2000	48	F	Renal pelvis	III	68,200	152	Ope + CTx (MVEC)	Dead 2M
8 Higaki ¹³⁾	2001	69	M	Renal pelvis	IV	90,200	79	None	Dead 1.5M
9 岡田 ¹⁴⁾	2002	73	M	Renal pelvis	IV	121,000	250	CTx (MEC)	Dead 5M
10 Kitayama ¹⁵⁾	2004	62	M	Renal pelvis	IV	180,000	296	Ope + CTx (Cis) + RTx	Dead 13M
11 梶原 ¹⁶⁾	2004	60	M	Ureter	IV	40,400	790	Ope + RTx	30M alive
12 Terao ¹⁷⁾	2005	39	M	Renal pelvis	IV	35,200	119	Ope + CTx (MVAC)	Dead 2M
13 藤井 ¹⁸⁾	2008	67	M	Renal pelvis	IV	26,500	125	CTx (MVAC, TN) + ope	4Y alive
14 逢坂 ⁴⁾	2009	58	F	Renal pelvis	IV	25,000	72	Ope + CTx (MEC)	Dead 6M
15 逢坂 ⁴⁾	2009	76	F	Renal pelvis	IV	102,700	121	Ope	Dead 4M
16 福原 ¹⁹⁾	2010	71	F	Renal pelvis	IV	21,300	327	Ope + CTx (GN)	12M alive
17 Shirakawa ²⁰⁾	2012	73	M	Renal pelvis	III	114,900	不明	Ope + CTx (GP)	Dead 4.5M
18 Shirakawa ²⁰⁾	2012	74	M	Renal pelvis	IV	223,400	169	None	Dead 2.3M
19 Shirakawa ²⁰⁾	2012	75	F	Renal pelvis	IV	78,100	135	CTx (GC, MVAC)	Dead 6.9M
20 藤川 ²¹⁾	2012	70	M	Renal pelvis	IV	不明	不明	Ope + CTx (GC)	Dead 5M
21 自験例	2013	78	F	Renal pelvis	IV	132,300	91.2	CTx (GC, GP)	Dead 7M

CTx: chemotherapy, RTx: radiotherapy, MVEC: methotrexate + cisplatin + vinblastin + epirubicin, MEC: methotrexate + epirubicin + cisplatin, MVAC: methotrexate + cisplatin + vinblastin + doxorubicin, TN: paclitaxel + nedaplatin, GN: gemcitabin + nedaplatin, GP: gemcitabin + paclitaxel, GC: gemcitabine + cisplatin.

い、1年以上の生存が得られ、かつ文献報告時に生存が確認されているのは21例中3例のみである。1例目は尿管原発の移行上皮癌であり、術後22カ月目に外腸骨リンパ節に再発をきたしたが、局所の放射線照射を行いCRを得ている¹⁶⁾。2例目は腎盂癌（扁平上皮癌）であり、T4N0M0の診断でM-VAC 2コースとTN療法2コース施行後に腎尿管摘出術を行い、4年経過した時点で再発は認められていない¹⁸⁾。3例目も腎盂癌（扁平上皮癌）であり、術後残存リンパ節転移に対しGN療法を4コース施行し、1年後の時点で新病変は認められていない¹⁹⁾。また、最終的には死亡しているが、pT3、pN2の腎盂癌に対し後腹膜腔の放射線照射とcisplatinの併用療法を行い13カ月間生存した例もあり¹⁵⁾、前述の尿管癌の著効例も考慮すると放射線療法は比較的有効な治療手段かもしれない。しかし、他の報告ではいずれも短期に死亡しており、G-CSF産生尿路上皮癌の悪性度の高さがうかがわれる。

悪性度が高い理由の1つとして、G-CSFが癌細胞に対してautocrineとして作用しており²²⁾、転写活性を上げるだけではなく²³⁾、細胞周囲の血管新生²⁴⁾やNK細胞の機能の阻害²⁵⁾に関与していることが示唆されており、これらがG-CSF産生腫瘍の進行と転移の早さに影響している可能性がある。さらに、腫瘍細胞がG-CSF以外のサイトカイン（IL-1、IL-6など）を産生することにより炎症反応を惹起している可能性があり²⁶⁾、受診時にすでに全身状態が悪く、治療法が限定されてしまうことも予後が悪い原因の1つと考えられる。

有効な治療手段がない現状では、できうる限り早く発見し治療を開始することが重要であることは言うまでもないが、多くの症例で受診時にすでに進行しているのが現状である。Stageの確認できる19例中17例が受診時にすでにstage IVであり、前述の生存症例を除き、いずれも1年以内に死亡している。本症例はstage IVの胃癌術後であり、TS-1も内服していたことから、白血球上昇の原因として胃癌の再発あるいはTS-1関連の有害事象、感染症を疑っていた。しかし、TS-1の休薬、抗生剤の投与に対しても反応はなく、画像診断において腎腫瘍が指摘され診断に到った。受診時に尿細胞診は陰性であり、CTにおいて腎実質に浸潤する形態であったことを考慮すると、白血球数が上昇した早期に発見することは困難であったと考えられるが、さらに詳細な精査が必要であったことは否定できず反省点として残る。今後は、感染や血液疾患などが否定される白血球の異常上昇を認めた際には、G-CSF産生腫瘍を常に念頭に置き、早急に詳細な精査をする必要があると考えられた。

結 語

G-CSF産生腎盂癌に対しGC療法を行った1例を経験したので報告した。一時的に腫瘍縮小を認めたが、最終的に受診から7カ月で死亡した。

文 献

- 1) 脇谷直樹, 元吉和夫: 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF). 日臨 **57**: 759-761, 1999
- 2) Asano S, Urabe A, Okabe T, et al.: Demonstration of granulopoietic factor (s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. Blood **49**:845-852, 1977
- 3) 山家 滋, 岡村精一: 悪性腫瘍とCSF. 医のあゆみ **143**: 509-511, 1987
- 4) 逢坂公人, 小林将貴, 高野哲三, ほか: 腎盂に発生したG-CSF産生腎浸潤性尿路上皮癌の2例. 泌尿紀要 **55**: 223-227, 2009
- 5) 浅野茂隆: GM-CSF産生腫瘍. 最新医 **38**: 1290-1292, 1985
- 6) 吉田 徹, 水谷陽一, 大西裕之, ほか: G-CSF産生腫瘍と考えられた尿路移行上皮癌の2例. 泌尿紀要 **41**: 496, 1995
- 7) Morita T, Izumi T, Shinohara T, et al.: Squamous cell carcinoma of the ureter with marked leukocytosis producing granulocyte colony-stimulating factor. Urol Int **55**: 32-33, 1995
- 8) 小島美保子, 佐々木昌一, 戸澤啓一, ほか: G-CSF産生腎盂腫瘍の1例. 泌尿紀要 **42**: 481, 1996
- 9) 山本 巧, 羽鳥基明, 田中俊之, ほか: 顆粒球コロニー刺激因子産生腎盂移行上皮癌. 臨泌 **51**: 239-243, 1997
- 10) 根笹信一, 藤広茂, 大西隆哉, ほか: 類白血病反応を呈した腎盂腫瘍の1例. 泌尿器外科 **10**: 681-684, 1997
- 11) Kamai T, Toma T, Masuda H, et al.: Simultaneous production of parathyroid hormone-related protein and granulocyte colony-stimulating factor in renal pelvic cancer. J Natl Cancer Inst **90**: 249-250, 1998
- 12) 斎藤久夫, 西村祥二, 澤田善章, ほか: G-CSF産生腎盂腫瘍の1例: 泌尿器外科 **13**: 1395-1397, 2000
- 13) Higaki I, Hirogaki K, Fukushima S, et al.: Renal pelvic carcinoma producing granulocyte colony-stimulating factor: report of a case. Surg Today **31**: 255-258, 2001
- 14) 岡田卓也, 塚崎秀樹, 伊藤将彰, ほか: 高カルシウム血症を合併した顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)産生腎盂腫瘍の1例. 泌尿紀要 **48**: 155-158, 2002
- 15) Kitayama S, Fujii Y and Kihara K: Urothelial cancer producing granulocyte colony-stimulating factor: possible induction of splenomegaly. Urology **63**: 377-378, 2004

- 16) 梶原 充, 牟田口和昭, 花田麻里, ほか : Granulocyte colony-stimulating factor 産生尿管腫瘍の 1 例. 泌尿紀要 **51** : 627-630, 2005
- 17) Terao S, Yamada Y, Shirakawa T, et al. : Granulocyte-colony stimulating factor producing urothelial carcinoma of renal pelvis. Int J Urol **12** : 500-502, 2005
- 18) 藤井秀岳, 中村晃和, 三神一哉, ほか : 血清 G-CSF 高値を示した腎盂原発扁平上皮癌の 1 例. 泌尿紀要 **54** : 733-736, 2008
- 19) 福原秀雄, 田村賢司, 山崎一郎, ほか : G-CSF 産生腎盂扁平上皮癌の 1 例. 泌尿紀要 **56** : 505-508, 2010
- 20) Shirakawa H, Kikuchi E, Mikami S, et al. : Three cases of granulocyte colony-stimulating factor-producing urinary upper tract carcinomas. Scand J Urol Nephrol **46** : 136-141, 2012
- 21) 藤川直也, 阿部宏一, 渡邊岳志 : 腎盂原発顆粒球コロニー刺激因子 (GCSF) 産生腫瘍. 臨泌 **66** : 429-432, 2012
- 22) Tachibana M, Miyakawa A, Tazaki H, et al. : Autocrine growth of transitional cell carcinoma of the bladder induced by granulocyte-colony stimulating factor. Cancer Res **55** : 3438-3443, 1995
- 23) Chakraborty A and Guha S : Granulocyte colony-stimulating factor/granulocyte colony-stimulating factor receptor biological axis promotes survival and growth of bladder cancer cells. Urology **69** : 1210-1215, 2007
- 24) Shojaei F, Wu X, Qu X, et al. : G-CSF-initiated myeloid cell mobilization and angiogenesis mediate tumor refractoriness to anti-VEGF therapy in mouse models. Proc Natl Acad Sci USA **106** : 6742-6747, 2009
- 25) Schlaehsa L, Jaimes Y, Blasczyk R, et al. : Granulocyte-colony-stimulatory factor : a strong inhibitor of natural killer cell function. Transfusion **51** : 293-305, 2011
- 26) Tachibana M and Murai M : G-CSF production in human cancer and its ability to promote autocrine growth : a review. Cytokines Cell Mol T **4** : 113-120, 1998

(Received on June 6, 2013)
(Accepted on July 7, 2013)